

LUIZ CLÁUDIO MARTINS

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DA VASOPRESSINA
EM CÃES ANESTESIADOS**

CAMPINAS

2006

LUIZ CLÁUDIO MARTINS

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DA VASOPRESSINA
EM CÃES ANESTESIADOS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre
em Farmacologia*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior.

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M366e Martins, Luiz Cláudio
 Efeitos hemodinâmicos da vasopressina em cães anestesiados / Luiz
 Cláudio Martins. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Heitor Moreno Júnior
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Vasopressinas. 2. Débito cardíaco. 3. Cães. I. Moreno
Júnior, Heitor. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Hemodynaics effects of vasopressin in anesthetized
dogs**

Keywords: • Vasopressin
 • Cardiac output
 • Dogs

Titulação: Mestrado em Farmacologia

Banca examinadora: Prof Dr Heitor Moreno Júnior
 Profa. Dra. Izilda Esmenia Muglia Araújo
 Prof Dr Aloizio Marchi da Rocha

Data da defesa: 07-07-2006

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Membros:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Profa. Dra. Izilda Esmenia Muglia Araújo

Prof. Dr. Aloízio Marchi da Rocha

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data:07/07/2006.

DEDICATÓRIA

À Giselle e aos meus filhos Lucas e Giulia,
O amor de vocês me sustenta.

Aos meus pais João e Maria, que sempre fizeram tudo para que o conhecimento estivesse em nossa família. Obrigado pelo amor incondicional que vocês têm por mim.

A minha irmã Lúcia, que sempre conversamos pelo olhar, obrigado por cuidar de mim no passado e hoje ser minha amiga.

À Dra. Silvia Elaine Ferreira Melo, pelo seu senso prático e pelos seus ensinamentos no término deste trabalho, o meu muito obrigado.

À Dra. Maria Ondina Paganelli, a quem eu devo muito, pela sua paciência e por responder a todas as minhas dúvidas sempre com muita atenção, obrigado.

À Dra. Maricene Sabha, obrigado pelo grande incentivo e apoio nesta fase final.

À professora Dra. Izilda Esmenia Muglia Araújo, obrigado pelo apoio constante durante todos esses anos, a sua dedicação é um exemplo para mim.

Ao professor Dr. Sebastião Araújo, a sua opinião foi sempre de muito valor, obrigado professor.

Ao Dr. Miguel Arcanjo Áreas, por realmente ter-me ensinado, há 21 anos, a fisiologia cardiovascular fora dos livros. Obrigado Mestre.

À professora Dra. Maria José N. Brandão, sou grato pelos seus conselhos e orientações. Por sua causa não foi apenas este trabalho que veio ao mundo, obrigado professora.

Ao Joaquim, meu irmão, obrigado por você estar sempre presente em minha vida. Que o Senhor lhe abençoe grandemente.

Ao Adilson, que sempre me recebeu com um sorriso e sempre esteve pronto para ajudar. Obrigado meu amigo.

A todos os amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, obrigado pelo apoio e amizade.

A todos os docentes do Departamento de Farmacologia, pela convivência que tivemos.

Que Deus abençoe a todos.

Ao professor Dr. Heitor Moreno Junior.

Estimado orientador e amigo!

De colegas de plantão, tornamo-nos amigos, como amigo passei pela sua orientação, seus ensinamentos e experiências. A amizade manteve-se firme.

As cordas que unem nossos corações jamais se romperão.

Obrigado pela sua dedicação, paciência e acima de tudo sua amizade.

Que Deus abençoe grandemente sua vida.

“Não trabalhem pela comida que se estraga, mas pela comida que permanece para a vida eterna, a qual o Filho do homem lhes dará”.

Jesus Cristo

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>x</i>
ABSTRACT.....	<i>xii</i>
1- INTRODUÇÃO.....	14
1.1- Histórico.....	15
1.2- Farmacologia.....	15
1.3- Vasopressina e catecolaminas.....	16
1.4- Vasopressina e choque vasoplégico.....	16
1.5- Efeitos Adversos.....	17
2- JUSTIFICATIVA.....	18
3- OBJETIVO.....	20
4- ARTIGO SUBMETIDO (Critical Care Medicine).....	22
5- CONCLUSÃO.....	36
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
7- APÊNDICES.....	42
APÊNDICE 1- Grupo Controle - dados individuais dos animais.....	43
APÊNDICE 2- Grupo Vasopressina - dados individuais dos animais.....	47



RESUMO

A vasopressina é um nonapeptídeo que possui moléculas de cisteína na posição um e seis ligadas por uma ponte dissulfeto, sendo sintetizada nos neurônios localizados nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo e transportada para a hipófise posterior onde é armazenada em forma de grânulos. A vasopressina tem seu efeito vasopressor conhecido desde o final do século XIX. Sua secreção é complexa, sendo liberada em situações de choque, hemorragias, síncope vagal, entre outras. Possui três tipos de receptores (V1, V2 e V3), sendo que o receptor V1 fica localizado nos vasos sanguíneos e é responsável pelo efeito vasoconstritor. Mais recentemente, o uso da vasopressina como medicação coadjuvante às catecolaminas no tratamento do choque vasodilatatório vem sendo descrito. A vasopressina normaliza a pressão arterial possibilitando que as doses de catecolaminas sejam diminuídas. É descrito que o uso da vasopressina em situações de choque é também associado a efeitos colaterais, como isquemia de mucosas, pele e miocárdica. O uso clínico rotineiro da vasopressina é muito limitado, sendo poucas conhecidas as doses que devem ser usadas para melhorar a hemodinâmica sem prejudicar a oferta tecidual de oxigênio. Neste estudo foi investigado os efeitos hemodinâmicos da vasopressina, em doses progressivas em cães anestesiados. Dezesesseis cães sem raça definida, foram anestesiados e distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Controle e Vasopressina. O grupo Vasopressina recebeu vasopressina nas doses 0,01 ; 0,1 e 1,0 U/kg/min por 10 minutos. Após a infusão foi realizado estudo hemodinâmico. Nas doses de 0,1 e 1,0 U/kg/min observou-se diminuição do índice cardíaco e da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial média e do índice de resistência vascular sistêmica. Na dose de 1,0 U/kg/min observou-se aumento do índice da resistência vascular pulmonar. Os resultados nos permitem concluir que a vasopressina pode ser útil no manejo do choque vasoplégico. Porém, a possibilidade de ocorrência de efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos podem deteriorar o estado metabólico no choque.



ABSTRACT

Introduction: Vasopressin is a neuropeptide with potent vasoconstrictor effect, but clinical experience with vasopressin in continuous infusion has been limited. In this study, we investigated the effects of vasopressin in continuous infusion on hemodynamic parameters in anesthetized dogs.

Material and Methods: Mongrel dogs (n = 16) anesthetized and randomized in two groups: control and vasopressin. The vasopressin group received the following doses: 0.01 U/kg/min, 0.1 U/kg/min and 1.0 U/kg/min during 10 min. After infusion invasive hemodynamic study was performed.

Results: Vasopressin continuous infusion in doses of 0.1 and 1.0 U/Kg/min for 10 minutes induced a significant decrease of heart rate and cardiac index, and significant increase of mean arterial pressure and systemic vascular resistance index. The 1.0 U/kg/min dose also induced a significant increase of pulmonary vascular resistance index.

Conclusion: Increase of MAP and SVRI suggest vasopressin might be useful in managing a state of vasoplegic shock, however negative inotropic and chronotropic effects will also occur, what may deteriorate the metabolic state in a vasoplegic shock. Clinical experience utilizing vasopressin in vasoplegic shock is limited, as well as which dose should be used to minimize its deleterious effects.



1- INTRODUÇÃO

1.1- Histórico

No final do século XIX Oliver & Schaefer (OLIVER e SCHAEFER, 1895) observaram que o extrato da hipófise possuía atividade vasopressora e três anos mais tarde Livon, von Cyon e Howell demonstraram que o efeito vasopressor estava no extrato da hipófise posterior. Em 1913, dois pesquisadores, Farini na Itália e von den Velden na Alemanha, relataram o tratamento da diabetes insípida pela injeção do extrato de neurohipófise. Turner (1951) e du Vigneaud (1954) isolaram e sintetizaram a vasopressina da hipófise posterior, relatando que este hormônio tinha ações antidiurética e vasoconstritora (LASZLO et al., 1991).

1.2- Farmacologia

A vasopressina é um nonapeptídeo que possui moléculas de cisteína na posição 1 e 6 ligadas por uma ponte dissulfeto (S-S). A maioria dos animais possui arginina na posição oito, porém, em porcos e espécies relacionadas, apresentam uma lisina nessa posição (MURRAY et al., 1998). É sintetizada nos neurônios localizados nos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo (SWAAB et al., 1975), sendo transportada para a hipófise posterior por meio de neurofisinas onde é estocada na forma de grânulos (SKLAR e SCHRIER, 1983).

A regulação da secreção da vasopressina é complexa, sendo reconhecida como um hormônio clássico do estresse, que é liberada em situações de dor, emoções, síncope vasovagal, anestésias, choque circulatório, hemorragias e infarto agudo do miocárdio (MCALPINE et al., 1988; SHEN et al., 1991; WU e ZBUZEK, 1982).

São descritos três tipos de receptores para a vasopressina. Receptores V1 presentes nos vasos sanguíneos, responsáveis pelo efeito vasoconstritor, receptores V2 nos ductos coletores renais, responsáveis pelos efeitos antidiuréticos (KATORI et al., 2001) e receptores V3 presentes na adenohipófise que tem efeito central, como o de aumentar o hormônio adrenocorticotrófico (HOLMES et al., 2001).

Quando a vasopressina é administrada por via oral, é rapidamente inativada pela tripsina, que cliva a ligação do peptídeo entre os aminoácidos 8 e 9. A sua inativação quando administrada por via intravenosa, será em nível tecidual hepático e renal, pelas peptidases. A sua meia-vida após a administração intravenosa varia de 2,5 e 14,5 minutos (EVANS et al., 1994).

1.3- Vasopressina e as catecolaminas

O papel da vasopressina e a sua relação com o sistema nervoso autônomo simpático na regulação da circulação normal não se encontram totalmente esclarecidos (HASSER et al., 1997). Estudos pioneiros em animais com a circulação intacta demonstraram potencialização da resposta pressórica, tanto para a adrenalina como para a noradrenalina exógenas, quando associada à vasopressina em doses fisiológicas (anti-diuréticas) (BARTELSTONE e NASMYTH, 1965) ou doses vasopressoras (COMMARATO e LUM, 1969).

1.4- Vasopressina no choque vasoplégico

O choque vasodilatatório ou distributivo pode ocorrer subsequentemente a uma gama de agressões ao organismo, incluindo processos infecciosos (sepsis) e não infecciosos, como a cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea, intoxicações exógenas, pancreatites e parada cardíaca (LANDRY e OLIVER, 2001; WENZEL e LINDNER, 2001). O manuseio dessa condição clínica inclui uma adequada reposição volêmica e o uso criterioso de aminas vasoativas (REINHART et al., 2000).

Mais recentemente, o uso da vasopressina como medicação coadjuvante no tratamento do choque vasodilatatório vem sendo descrito, baseado no fato de que nessa síndrome parece haver uma depressão relativa da produção e/ou liberação da vasopressina, além de uma exacerbação dos mecanismos vasodilatatórios e certo grau de disfunção autonômica (FORREST, 2001; HOLMES et al., 2001; ROZENFELD e CHENG, 2000;

WENZEL e LINDNER, 2001). A vasopressina tem um papel importante para normalizar a pressão sanguínea nos estados de choque. No choque séptico há deficiência relativa da vasopressina que pode contribuir para a manutenção da hipotensão. As evidências demonstram que no choque séptico resistente às catecolaminas a adição de vasopressina em baixas doses (0,01- 0,04 U/min) em infusão contínua pode elevar a pressão arterial e diminuir as doses de catecolaminas (HOLLENBERG et al., 2004).

1.5- Efeitos adversos

O uso da vasopressina nas situações de choque está associada à isquemia de mucosas, pele e miocárdio, elevação de enzimas hepáticas, elevação de bilirrubinas, hiponatremia e trombocitopenia (OBRITSCH et al., 2004). Essas alterações são mais evidentes nos pacientes que recebem vasopressina simultaneamente a hemofiltração. (LUCKNER et al., 2005)

A vasopressina pode levar a uma diminuição da oferta tecidual de oxigênio, efeito citado por Dellinger et al (DELLINGER et al., 2004), que observou lesões isquêmicas na pele de pacientes em choque vasoplégico que não respondiam às catecolaminas, e recebiam vasopressina em infusão contínua.

Friesenecker et al (FRIESENECKER et al., 2004) em um estudo com hamsters, demonstraram que o uso da vasopressina pode levar a um aumento do consumo de oxigênio na microcirculação. Westphal et al (WESTPHAL et al., 2003) estudando os efeitos da vasopressina em ovelhas com quadro séptico observaram uma redução do Índice Cardíaco e aumento do Índice da Resistência Vascular Sistêmica, sugerindo que esses efeitos poderiam limitar o uso da vasopressina no choque séptico.

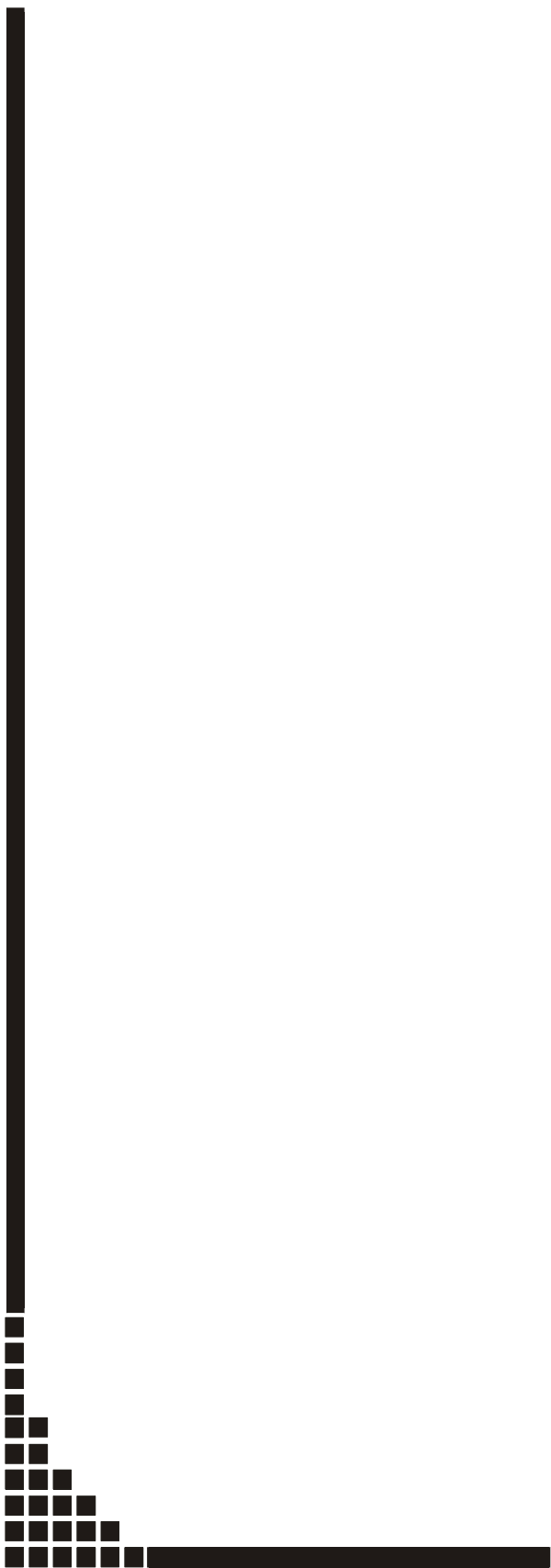
Um estudo sobre o efeito da vasopressina na função do ventrículo direito em um modelo experimental de hipertensão pulmonar em cães, concluiu que a mesma causa vasoconstrição pulmonar e um efeito inotrópico negativo sobre o ventrículo direito, sugerindo que a vasopressina deve ser usada com cautela quando a função do ventrículo direito estiver comprometida (LEATHER et al., 2002)



2- JUSTIFICATIVA

A vasopressina tem se mostrado um fármaco promissor na terapêutica do choque vasoplégico, porém a experiência clínica com o seu uso é muito limitada, bem como quais as doses ideais que devem ser usadas, visando otimizar seus efeitos terapêuticos com mínimos efeitos deletérios.

Justifica-se o estudo proposto, a fim de se determinar as doses de vasopressina que possam vir a deteriorar a função cardiocirculatória em cães anestesiados.



3- OBJETIVO

Investigar os efeitos hemodinâmicos da injeção de vasopressina, em doses progressivas, em cães anestesiados.



***4- ARTIGO
SUBMETIDO***

High doses of vasopressin decrease cardiac output in anesthetized dogs

Luiz Cláudio Martins^a, Sebastião Araujo^b, Silvia Elaine Ferreira-Melo^a, Maria Ondina Paganelli^a, Maricene Sabha^a and Heitor Moreno Jr.^a.

^a Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Div. , Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP); CP 6111; 13083-970, Campinas, SP, Brazil.

^b Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

Short title: “Effects of vasopressin in anesthetized dogs”.

Author for correspondence: Heitor Moreno Jr., MD, PhD.

Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Div.

Faculty of Medical Sciences.

State University of Campinas- PO Box 6111.

13081-970 Campinas- SP- Brazil

E-mail: hmorenouol.com.br

FAX: + 55 19 3289 2968

Abstract

Introduction: Vasopressin is a neuropeptide with potent vasoconstrictor effect, but clinical experience with vasopressin in continuous infusion has been limited. In this study, we investigated the effects of vasopressin in continuous infusion on hemodynamic parameters in anesthetized dogs. **Material and Methods:** Mongrel dogs (n = 16) anesthetized and randomized in two groups: control and vasopressin. The vasopressin group received the following doses: 0.01 U/kg/min, 0.1 U/kg/min and 1.0 U/kg/min during 10 min. After infusion invasive hemodynamic study was performed. **Results:** Vasopressin continuous infusion in doses of 0.1 and 1.0 U/Kg/min for 10 minutes showed a significant decrease of heart rate and cardiac index, and significant increase of mean arterial pressure and systemic vascular resistance index. The 1.0 U/kg/min dose also showed a significant increase of pulmonary vascular resistance index.

Conclusion: Increase of MAP and SVRI suggest vasopressin might be useful in managing a state of vasoplegic shock, however negative inotropic and chronotropic effects will also occur, what may deteriorate the metabolic state in a vasoplegic shock. Clinical experience utilizing vasopressin in vasoplegic shock is limited, as well as which dose should be used to minimize its deleterious effects.

Keywords: vasopressin; vasoplegic shock; cardiac index .

Introduction

The annual incidence of septic shock in the United States is 50-95/100,000 habitants and it is augmenting 9% each year[1], its physiopathology is complex [2]. Vasopressin is a neuropeptide consisting of nine aminoacids with antidiuretic and vasoconstrictor effects [3]. The vasoconstrictor effect increases blood pressure and systemic vascular resistance [4, 5]. Vasopressin is synthesized in neurons located in paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus [6], and is stored in posterior pituitary [7]. The regulation of vasopressin release is complex, with stimulation such as hyperosmolality, hypotension and hypovolaemia [8]. There are three types of vasopressin receptors - V_1 , V_2 and V_3 - .Vasopressin V_1 receptors present in blood vessels, are responsible for vasoconstriction, vasopressin V_2 receptors present in renal collecting duct cells are mainly responsible for antidiuretic effects [9] and vasopressin V_3 receptors present in adenohypophysis.

Vasopressin is an alternative powerful vasopressor agent increasingly used in catecholamine-resistant vasodilatory shock [10, 11] and this therapy is also used during cardiopulmonary resuscitation [12]. However, the clinical experience with vasopressin as well as its hemodynamic effects in continuous infusions with progressive doses has been limited.

In this study, we investigated the effects of vasopressin on hemodynamic parameters when used in continuous infusion and progressive doses in anesthetized dogs.

Materials and Methods

All procedures were approved by the institutional animal care committee at UNICAMP and experiments were done in accordance with the guidelines for animal care and uses published by the National Institutes of Health and the European Community Guidelines for use of experimental animals.

Sixteen mongrel dogs ($15 \pm 1\text{Kg}$) were divided randomly in two groups: CONTROL (n=8) and VASOPRESSIN (n=8). The CONTROL group received continuous infusions (20 ml) of NaCl 0,9% for 10 minutes. The VASOPRESSIN group received continuous infusions (20ml) of vasopressin (Arginine vasopressin- Acetate salt (arg 8) vasopressin (V-9879, 350 UI/mg, (Sigma Chemical CO, St Louis, MO, USA) 0.01 U/Kg/min., 0.1 U/Kg/min., and 1.0 U/Kg/min in 10 minutes[13, 14].

Animals were prepared as described by TANUS-SANTOS [15]. Firstly, animals were anesthetized with sodium pentobarbital (10 mg.Kg^{-1} , IV) and the level of anesthesia was maintained with an infusion of pentobarbital ($2 - 4\text{ mg.Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). The dogs were intubated for mechanical ventilation with room air using a volume-cycled respirator (tidal volume = 15 ml/Kg) (Harvard Apparatus, Boston, MA, USA) and the respiratory rate was adjusted to maintain a physiologic PaCO_2 (as revealed by end-tidal CO_2 monitoring).

Fluid-filled catheters were placed in the left femoral artery to measure mean arterial pressure (MAP) via a pressure transducer (AS-3 Datex- Engstrom, Helsinki, Finland), and left femoral vein for fluid administration. A 7F balloon-tipped Swan-Ganz thermodilution catheter was placed in the pulmonary artery via the right femoral vein and its correct location was confirmed by detection of typical pressure wave of this artery. The catheter was connected to a pressure transducer (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finland) to allow monitoring of the mean pulmonary artery pressure (MPAP), central venous pressure (CVP), and pulmonary capillary pressure (PCP). The transducers were zeroed at level of the right heart and recalibrated before each set of measurements.

Cardiac output was determined in triplicate by injecting 5 ml of saline, and the results were recorded and stored on a computerized system. The cardiac index (CI), systemic vascular

resistance index (SVRI), and pulmonary vascular resistance index (PVRI) were calculated by using standard formulas.

Heart rate (HR) was measured using a surface electrocardiogram (lead I). After at least 20 minutes of stabilization, a baseline (BL) haemodynamics evaluation was done. Haemodynamics variables were measured every 10 minutes. The procedure was repeated 3 times.

The results were expressed as the mean \pm SEM. Statistical comparisons were done using Student's *t-test* for unpaired observations or analysis of variance (ANOVA) for repeated-measures followed by Dunnett's multiple comparisons test. A value of $p < 0.05$ was considered significant. All statistical calculations were done using Sygma Stat for Windows (Jandel Scientific, CA, USA).

Results

No significant alterations in the haemodynamics parameters were observed when using vasopressin in a low dose (0.01 U/Kg/min) compared to the CONTROL group or the baseline condition. At a moderate dose (0.1 U/Kg/min), the drug induced a decrease in the cardiac index (CI) and heart rate (HR) when compared to both CONTROL group and baseline. Also, an increase in mean arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance index (SVRI) was verified only during the period of drug infusion.

After infusion of the highest dose (1.0 U/Kg/min), the previous changes in CI, HR (decrease) and MAP and SVRI (increase) were exacerbated. Interestingly, at this dose of vasopressin, the pulmonary vascular resistance index raised. These data are in Figure 1 and 2.

Discussion

In this study it was possible to observe that the use of continuous infusion of vasopressin in doses of 0.1 U/kg/min and 1.0 U/kg/min, in anesthetized dogs, resulted in increase of the mean arterial pressure (MAP), the systemic vascular resistance index (SVRI) and the pulmonary vascular resistance index (PVRI). These doses also showed a significant decrease of heart rate (HR) and cardiac index (CI).

The vasopressor effect of vasopressin is due to its action on the V1-receptors vascular smooth muscle and the augment of the response of this muscle to catecholamines [16]. Vasopressin also inhibits nitric oxide production in the vascular smooth muscle [17] and acts on K channels [18]. Both of these actions take to vasoconstriction, which in conjunction with the effect on V1-receptors result in MAP increase.

In 1895 Oliver & Schaefer reported the vasopressor effects of the pituitary extract [3]. Nowadays the vasopressor effect of vasopressin is well known as well as its use in situations that need to increase the MAP, as in a cardiopulmonary resuscitation (CPR) [12, 19] and in septic shock [20].

Recently, vasopressin use as a coadjutant drug to catecholamines in non responsive vasoplegic shock has been suggested, once it will relatively reduce the production and release of vasopressin, autonomic dysfunction and vasodilation [11, 21-23].

The recommended doses of vasopressin to use in shock are very low ones (0.01-0.04 U/min), as shown in the literature, and they have the objective of elevating the arterial pressure, as well as to diminish the doses of catecholamines [21, 24].

We used higher doses in our experiments because no hemodynamic effects were observed with the 0.01 U/Kg/min when compared to the control group and basal. So, we chose to use the same doses of previous protocols [13, 14].

The observed MAP increase, coming from vasopressin use, reinforces its use in vasoplegic shock. However, the increase of SVRI may take to the decrease of oxygen tissue perfusion, effect demonstrated by DELLINGER (2004), which reported skin ischemic lesions in patients in vasoplegic shock that did not answer to catecholamines and received vasopressin continuous infusion [25].

The decreases of HR and CI in dose of 0.1 e 1.0 U/kg/min make clear a decrease of chronotropism and inotropism, what may take to a decrease of the oxygen tissue offer in shock situations, what will result in a worse of the shock metabolic state. FRIESENECKER, in 2004 [26], using hamsters as model, demonstrated that the use of vasopressin can take to an increase of oxygen consumption in microcirculation.

This effect, added to the decrease of the oxygen tissue offer, as much in vasoconstriction as in inotropism and chronotropism fall, may cause more damages than benefits in shock situations. Westphal (2003), studying the effects of vasopressin in sheeps in septic condition, observed a reduction of CI and increase of SVRI, suggesting that these collateral effects may limit the use of this vasopressor during septic shock.[27].

The dose of 1.0 U/kg/min showed a significant augment in the pulmonary vascular resistance index (PVRI), that can be explained by the decrease of CI separately, because no alterations occurred neither in the mean pulmonary artery pressure (MPAP) nor in the pulmonary cappillary pressure (PCP). LEATHER (2002) studying the effect of vasopressin on the right ventricle function in dogs pulmonar hypertension experimental model, concluded that vasopressin causes pulmonary vasoconstriction and an important negative inotropic effect in the right ventricle, suggesting that vasopressin shall be used cautiously when the right ventricle function is compromised.

Vasopressin has shown to be a promising drug in vasoplegic shock therapeutics, although clinical experience with its use is still very limited, as well as the standard doses that shall be used in order to optimize its therapeutical effects with minimum collateral effects, what makes any suggested therapeutic intervention be based on further studies.

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: **The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.** *N Engl J Med* 2003, **348**(16):1546-1554.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM: **Septic shock.** *Lancet* 2005, **365**(9453):63-78.
3. Laszlo FA, Laszlo F, Jr., De Wied D: **Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists.** *Pharmacol Rev* 1991, **43**(1):73-108.
4. Ericsson BF: **Hemodynamic effects of vasopressin. An experimental study in normovolemic and hypovolemic anesthetized dogs.** *Acta Chir Scand Suppl* 1971, **414**:1-29.
5. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Lurie KG, Strohmenger HU: **Endobronchial vasopressin improves survival during cardiopulmonary resuscitation in pigs.** *Anesthesiology* 1997, **86**(6):1375-1381.
6. Swaab DF, Nijveldt F, Pool CW: **Distribution of oxytocin and vasopressin in the rat supraoptic and paraventricular nucleus.** *J Endocrinol* 1975, **67**(3):461-462.
7. Sklar AH, Schrier RW: **Central nervous system mediators of vasopressin release.** *Physiol Rev* 1983, **63**(4):1243-1280.
8. den Ouden DT, Meinders AE: **Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review.** *Neth J Med* 2005, **63**(1):4-13.
9. Katori E, Ohta T, Nakazato Y, Ito S: **Vasopressin-induced contraction in the rat basilar artery in vitro.** *Eur J Pharmacol* 2001, **416**(1-2):113-121.
10. Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN: **Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock.** *J Trauma* 1999, **47**(4):699-703; discussion 703-695.
11. Rozenfeld V, Cheng JW: **The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states.** *Ann Pharmacother* 2000, **34**(2):250-254.

12. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH: **A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation.** *N Engl J Med* 2004, **350**(2):105-113.
13. Cartheuser CF, Komarek J: **Effects of vasopressin on the circulation, myocardial dynamics, and left ventricular oxygen consumption in the anaesthetized dog.** *Basic Res Cardiol* 1980, **75**(5):668-682.
14. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF: **Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension.** *Crit Care Med* 2002, **30**(11):2548-2552.
15. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H, Jr.: **Nonselective endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs.** *Chest* 2000, **118**(1):175-179.
16. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR: **Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock.** *Chest* 2001, **120**(3):989-1002.
17. Kusano E, Tian S, Umino T, Tetsuka T, Ando Y, Asano Y: **Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells.** *J Hypertens* 1997, **15**(6):627-632.
18. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I: **Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery.** *Am J Physiol* 1992, **263**(2 Pt 2):H491-496.
19. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG: **Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation.** *Lancet* 1997, **349**(9051):535-537.
20. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA: **Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock.** *Crit Care Med* 1997, **25**(8):1279-1282.

21. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM *et al*: **Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update.** *Crit Care Med* 2004, **32**(9):1928-1948.
22. Landry DW, Oliver JA: **The pathogenesis of vasodilatory shock.** *N Engl J Med* 2001, **345**(8):588-595.
23. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR: **Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock.** *Anesthesiology* 2002, **96**(3):576-582.
24. Obritsch MD, Bestul DJ, Jung R, Fish DN, MacLaren R: **The role of vasopressin in vasodilatory septic shock.** *Pharmacotherapy* 2004, **24**(8):1050-1063.
25. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM *et al*: **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** *Crit Care Med* 2004, **32**(3):858-873.
26. Friesenecker B, Tsai AG, Dunser MW, Mayr AJ, Martini J, Knotzer H, Hasibeder W, Intaglietta M: **Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, **287**(4):H1792-1800.
27. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Ball C, Van Aken H, Borgulya R, Bone HG: **Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep.** *Crit Care Med* 2003, **31**(5):1502-1508.

Legends

Figure 1. Heart Rate (HR), Cardiac Index (CI), Mean Arterial Pressure (MAP), Central Venous Pressure (CVP) and Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) in basal (bas), after saline (sal) and after injection, in continuous infusion, of 20 ml of NaCl 0,9% for three times in the control group (□); and after injection, in continuous infusion, of 20 ml of the doses 0.01 U/kg/min, 0.1 U/kg/min and 1.0 U/kg/min in \log_{10} of -2, -1 e 0 for the vasopressin group (■). The results are expressed as the mean \pm SEM. * p <0.05 vs basal. # p <0.05 vs control group.

Figure 2. Mean Pulmonary Artery Pressure (MPAP), Pulmonary Capillary Pressure (PCP) and Pulmonary Vascular Resistance Index (PVRI) in basal, after saline and after injection, in continuous infusion, of 20 ml of NaCl 0.9% for three times in the control group(□); and after injection, in continuous infusion, of 20 ml of the doses 0.01 U/kg/min, 0.1 U/kg/min and 1.0 U/kg/min in \log_{10} of -2, -1 e 0 for the vasopressin group (■). The results are expressed as the mean \pm SEM. * p <0.05 vs basal. # p <0.05 vs control group.

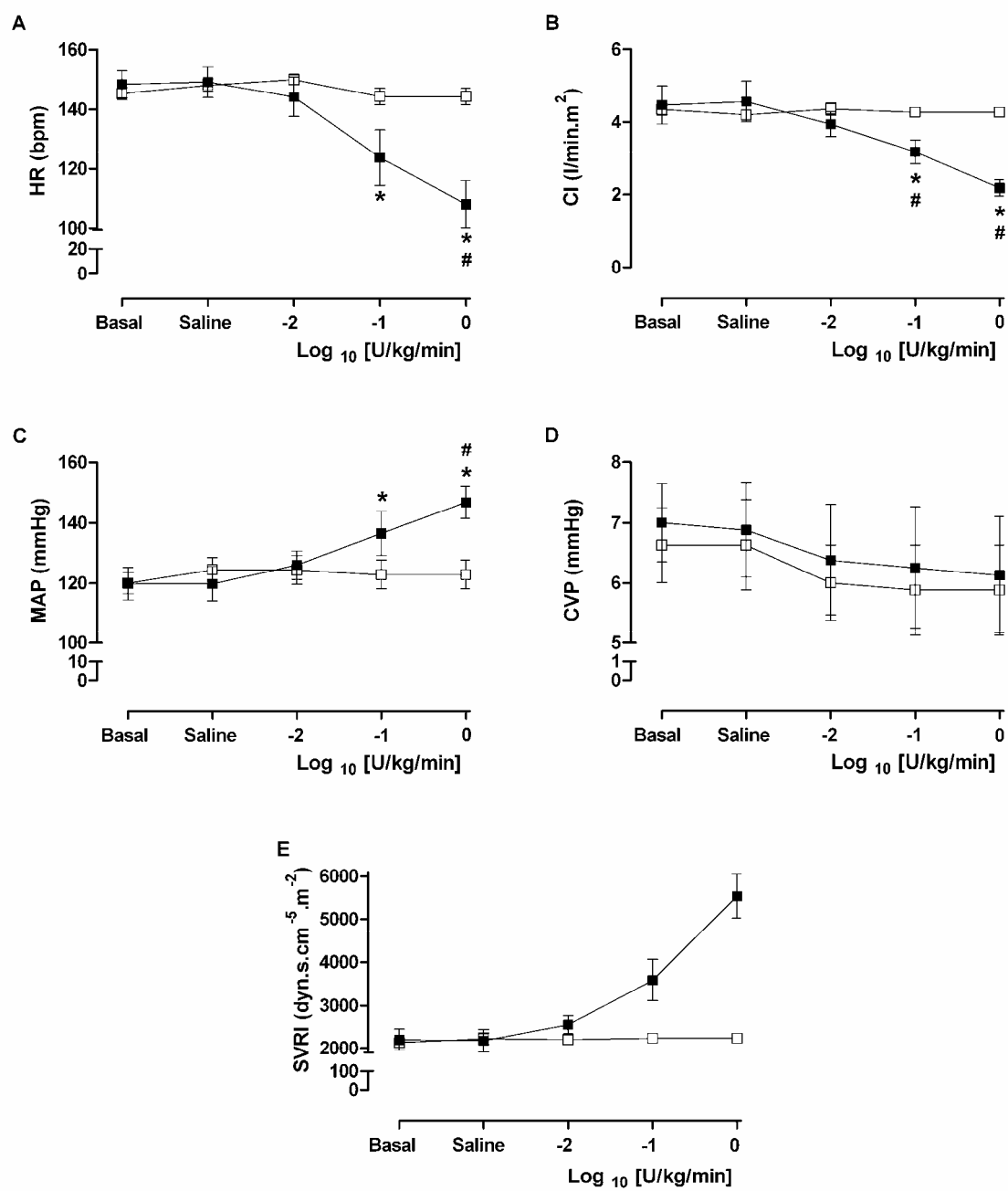


Figure 1

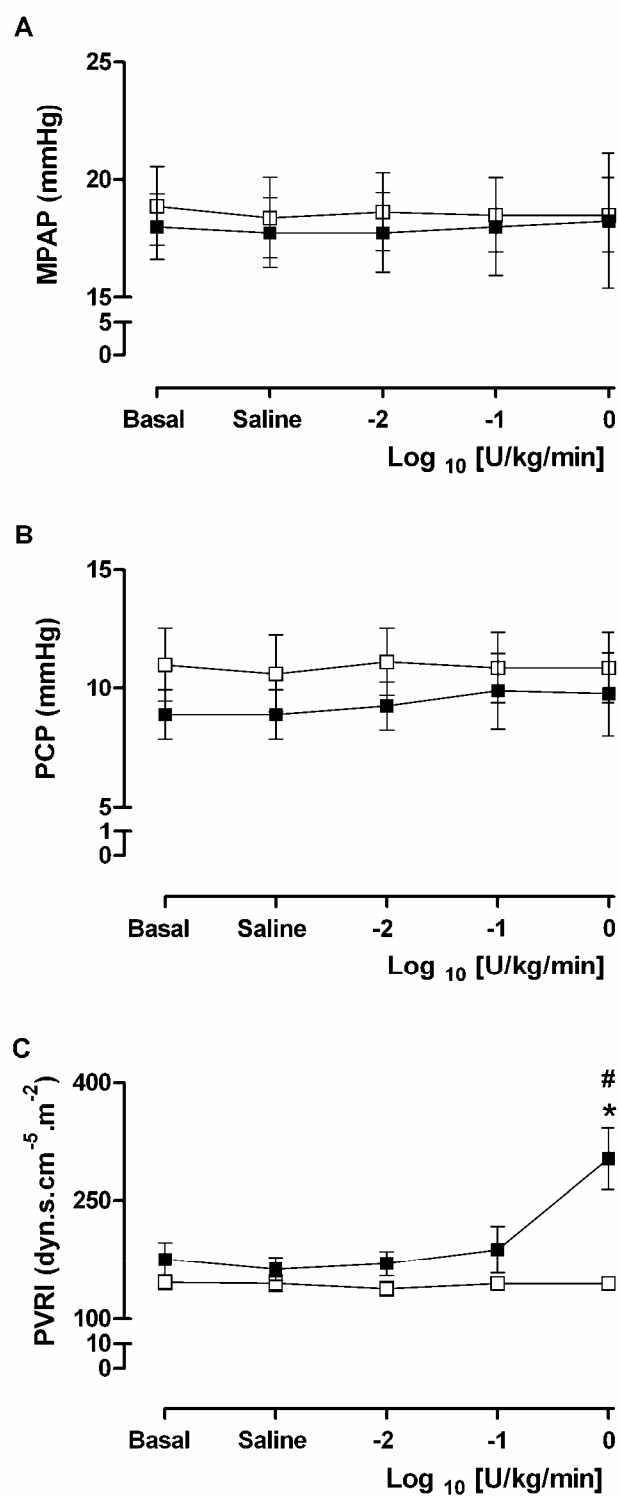


Figure 2



5- CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que a injeção de vasopressina, em cães anestesiados, por um período de 10 minutos possui efeito variável dose-dependente. Isso pode ser evidenciado por meio das seguintes observações:

1. A vasopressina não causou alteração significativa nos parâmetros hemodinâmicos na dose de 0,01 U/kg/min quando comparada ao grupo controle ou medidas basais.
2. Na dose de 0,1 U/kg/min observou-se diminuição do índice cardíaco e frequência cardíaca, aumento na pressão arterial média e no índice de resistência vascular sistêmica em relação ao grupo controle e medidas basais.
3. Após a dose de 1,0 U/kg/min as alterações prévias do índice cardíaco, frequência cardíaca, pressão arterial média e índice da resistência vascular sistêmica apresentaram-se exacerbadas. Nesta dose observou-se também aumento do índice da resistência vascular pulmonar secundário a queda do índice cardíaco.
4. A vasopressina em nenhuma das doses utilizadas causou alteração na pressão capilar pulmonar, pressão da artéria pulmonar média e pressão venosa central.



6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTELSTONE, H. J.; NASMYTH, P. A. Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. **Am J Physiol**, 208: 754-62, 1965.

COMMARATO, M. A.; LUM, B. K. Cardiovascular interactions of amphetamine and ephedrine with norepinephrine and with vasopressin. **Eur J Pharmacol**, 7: 125-34, 1969.

DELLINGER, R. P.; CARLET, J. M.; MASUR, H.; GERLACH, H.; CALANDRA, T.; COHEN, J. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med**, 32: 858-73, 2004.

EVANS, W. S.; SOLLENBERGER, M. J.; VANCE, M. L. Hypothalamic-Pituitary Hormones. In: BRODY, T. M.; LARNER, J.; MINNEMAN, K. P.; NEU, H. C. **Human Pharmacology - Molecular to Clinical** ed.). St. Louis: Mosby, 1994, p. 952.

FORREST, P. Vasopressin and shock. **Anaesth Intensive Care**, 29: 463-72, 2001.

FRIESENECKER, B.; TSAI, A. G.; DUNSER, M. W.; MAYR, A. J.; MARTINI, J.; KNOTZER, H. et al. Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 287: H1792-800, 2004.

HASSER, E. M.; BISHOP, V. S.; HAY, M. Interactions between vasopressin and baroreflex control of the sympathetic nervous system. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 24: 102-8, 1997.

HOLLENBERG, S. M.; AHRENS, T. S.; ANNANE, D.; ASTIZ, M. E.; CHALFIN, D. B.; DASTA, J. F. et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. **Crit Care Med**, 32: 1928-48, 2004.

HOLMES, C. L.; PATEL, B. M.; RUSSELL, J. A.; WALLEY, K. R. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. **Chest**, 120: 989-1002, 2001.

KATORI, E.; OHTA, T.; NAKAZATO, Y.; ITO, S. Vasopressin-induced contraction in the rat basilar artery in vitro. **Eur J Pharmacol**, 416: 113-21, 2001.

LANDRY, D. W.; OLIVER, J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. **N Engl J Med**, 345: 588-95, 2001.

LASZLO, F. A.; LASZLO, F., JR.; DE WIED, D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. **Pharmacol Rev**, 43: 73-108, 1991.

LEATHER, H. A.; SEGERS, P.; BERENDS, N.; VANDERMEERSCH, E.; WOUTERS, P. F. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. **Crit Care Med**, 30: 2548-52, 2002.

LUCKNER, G.; DUNSER, M. W.; JOCHBERGER, S.; MAYR, V. D.; WENZEL, V.; ULMER, H. et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. **Crit Care Med**, 33: 2659-66, 2005.

MCALPINE, H. M.; MORTON, J. J.; LECKIE, B.; RUMLEY, A.; GILLEN, G.; DARGIE, H. J. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. **Br Heart J**, 60: 117-24, 1988.

OBRITSCH, M. D.; BESTUL, D. J.; JUNG, R.; FISH, D. N.; MACLAREN, R. The role of vasopressin in vasodilatory septic shock. **Pharmacotherapy**, 24: 1050-63, 2004.

OLIVER, H.; SCHAEFER, E. A. On the physiological action of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs. **J Physiol**, 18: 277 - 9, 1895.

REINHART, K.; SAKKA, S. G.; MEIER-HELLMANN, A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. **Eur J Anaesthesiol**, 17: 6-17, 2000.

ROZENFELD, V.; CHENG, J. W. The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. **Ann Pharmacother**, 34: 250-4, 2000.

SHEN, Y. T.; COWLEY, A. W., JR.; VATNER, S. F. Relative roles of cardiac and arterial baroreceptors in vasopressin regulation during hemorrhage in conscious dogs. **Circ Res**, 68: 1422-36, 1991.

SKLAR, A. H.; SCHRIER, R. W. Central nervous system mediators of vasopressin release. **Physiol Rev**, 63: 1243-80, 1983.

SWAAB, D. F.; NIJVELDT, F.; POOL, C. W. Distribution of oxytocin and vasopressin in the rat supraoptic and paraventricular nucleus. **J Endocrinol**, 67: 461-2, 1975.

WENZEL, V.; LINDNER, K. H. Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. **Cardiovasc Res**, 51: 529-41, 2001.

WESTPHAL, M.; STUBBE, H.; SIELENKAMPER, A. W.; BALL, C.; VAN AKEN, H.; BORGULYA, R. et al. Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. **Crit Care Med**, 31: 1502-8, 2003.

WU, W. H.; ZBUZEK, V. K. Vasopressin and anesthesia surgery. **Bull N Y Acad Med**, 58: 427-42, 1982.



7- APÊNDICES

Controle**1- Frequência Cardíaca (bpm)**

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	145,00	156,00	150,00	145,00
Cão 2	137,00	144,00	147,00	150,00
Cão 3	156,00	156,00	159,00	154,00
Cão 4	145,00	150,00	153,00	130,00
Cão 5	143,00	147,00	150,00	145,00
Cão 6	151,00	150,00	153,00	152,00
Cão 7	141,00	140,00	143,00	139,00
Cão 8	145,00	142,00	145,00	140,00

2- Pressão Arterial Média (mmHg)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	117,00	112,00	118,00	114,00
Cão 2	113,00	134,00	134,00	140,00
Cão 3	132,00	117,00	108,00	101,00
Cão 4	110,00	138,00	140,00	135,00
Cão 5	118,00	118,00	110,00	112,00
Cão 6	113,00	110,00	115,00	118,00
Cão 7	125,00	132,00	128,00	130,00
Cão 8	139,00	135,00	142,00	133,00

3- Pressão Arterial Pulmonar Média (mmHg)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	27,00	28,00	28,00	27,00
Cão 2	10,00	10,00	11,00	11,00
Cão 3	18,00	18,00	18,00	17,00
Cão 4	20,00	18,00	18,00	19,00
Cão 5	21,00	19,00	17,00	18,00
Cão 6	18,00	19,00	20,00	20,00
Cão 7	18,00	18,00	19,00	20,00
Cão 8	19,00	17,00	18,00	16,00

4- Pressão Capilar Pulmonar (mmHg)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	18,00	19,00	19,00	19,00
Cão 2	3,00	3,00	5,00	4,00
Cão 3	9,00	8,00	9,00	10,00
Cão 4	13,00	12,00	13,00	11,00
Cão 5	14,00	11,00	10,00	11,00
Cão 6	12,00	13,00	12,00	13,00
Cão 7	9,00	11,00	12,00	11,00
Cão 8	10,00	8,00	9,00	8,00

5- Pressão Venosa Central (mmHg)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	6,00	7,00	5,00	6,00
Cão 2	5,00	6,00	6,00	7,00
Cão 3	7,00	6,00	5,00	6,00
Cão 4	7,00	8,00	7,00	7,00
Cão 5	8,00	8,00	7,00	6,00
Cão 6	6,00	7,00	7,00	5,00
Cão 7	7,00	5,00	5,00	5,00
Cão 8	7,00	6,00	6,00	5,00

6- Índice Cardíaco (l/min.m2)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	5,04	5,05	4,38	3,51
Cão 2	3,73	3,92	4,12	4,12
Cão 3	4,79	4,08	4,08	4,26
Cão 4	4,46	4,25	4,04	4,25
Cão 5	4,08	4,69	4,08	4,28
Cão 6	4,65	4,41	5,34	4,88
Cão 7	3,91	3,77	3,96	4,34
Cão 8	4,10	4,28	4,89	4,48

7- Índice de Resistência vascular Sistêmica (dyna . seg . cm-5. .m-2)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	1761,90	1663,36	2063,92	2461,53
Cão 2	2316,35	2612,24	2485,43	2582,52
Cão 3	2087,68	2176,47	2019,61	1971,83
Cão 4	1847,53	2447,06	2633,66	2409,41
Cão 5	2156,86	1876,33	2019,60	1981,31
Cão 6	1840,86	1868,48	1617,97	1853,46
Cão 7	2414,32	2694,96	2484,84	2304,14
Cão 8	2575,60	2411,21	2224,94	2285,71

8- Índice de Resistência Vascular Pulmonar (dyna . seg . cm-5. .m-2)

	Basal	Sal 1	Sal 2	Sal 3
Cão 1	142,85	142,57	164,83	182,33
Cão 2	150,13	142,85	116,50	135,92
Cão 3	150,31	196,07	176,47	131,45
Cão 4	125,56	112,94	99,01	150,58
Cão 5	137,25	136,46	137,25	130,84
Cão 6	103,22	108,84	119,85	114,75
Cão 7	184,14	148,54	141,41	165,89
Cão 8	175,60	168,22	147,24	142,85

Vasopressina

1- Frequência Cardíaca (bpm)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	148,00	146,00	139,00	91,00	81,00
Cão 2	135,00	142,00	121,00	91,00	93,00
Cão 3	156,00	161,00	171,00	150,00	124,00
Cão 4	146,00	144,00	138,00	120,00	91,00
Cão 5	175,00	180,00	171,00	161,00	145,00
Cão 6	142,00	145,00	153,00	145,00	131,00
Cão 7	150,00	139,00	131,00	122,00	105,00
Cão 8	136,00	137,00	130,00	110,00	95,00

2- Pressão Arterial Média (mmHg)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	126,0	126,0	133,0	150,0	163,0
Cão 2	112,0	117,0	128,0	159,0	149,0
Cão 3	91,0	90,0	100,0	102,0	136,0
Cão 4	129,0	130,0	131,0	131,0	147,0
Cão 5	143,0	146,0	145,0	151,0	160,0
Cão 6	127,0	122,0	116,0	111,0	116,0
Cão 7	110,0	110,0	123,0	136,0	149,0
Cão 8	120,0	117,0	132,0	152,0	155,0

3- Pressão Arterial Pulmonar Média (mmHg)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	24,00	24,00	23,00	22,00	23,00
Cão 2	15,00	15,00	14,00	15,00	19,00
Cão 3	12,00	12,00	12,00	12,00	10,00
Cão 4	17,00	16,00	15,00	12,00	11,00
Cão 5	16,00	17,00	16,00	18,00	13,00
Cão 6	23,00	24,00	26,00	30,00	35,00
Cão 7	18,00	17,00	20,00	18,00	19,00
Cão 8	19,00	17,00	16,00	17,00	16,00

4- Pressão Capilar Pulmonar (mmHg)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	13,00	14,00	14,00	19,00	17,00
Cão 2	7,00	8,00	8,00	12,00	13,00
Cão 3	4,00	5,00	7,00	7,00	5,00
Cão 4	7,00	8,00	7,00	5,00	6,00
Cão 5	9,00	7,00	10,00	8,00	4,00
Cão 6	10,00	10,00	9,00	8,00	13,00
Cão 7	12,00	12,00	13,00	13,00	14,00
Cão 8	9,00	7,00	6,00	7,00	6,00

5- Pressão Venosa Central (mmHg)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	11,00	12,00	11,00	11,00	10,00
Cão 2	6,00	7,00	6,00	9,00	8,00
Cão 3	6,00	5,00	3,00	4,00	3,00
Cão 4	6,00	6,00	6,00	3,00	3,00
Cão 5	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00
Cão 6	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Cão 7	8,00	7,00	7,00	6,00	8,00
Cão 8	7,00	6,00	8,00	7,00	7,00

6- Índice Cardíaco (l/min.m²)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	5,80	6,24	4,93	2,83	1,89
Cão 2	2,72	2,93	2,93	1,88	1,68
Cão 3	2,99	2,94	3,18	2,94	2,20
Cão 4	2,94	2,94	3,18	2,94	2,2
Cão 5	5,03	4,90	4,16	3,30	2,01
Cão 6	6,86	7,18	5,88	5,22	3,76
Cão 7	4,40	4,75	3,67	2,99	1,93
Cão 8	5,05	4,69	3,61	3,22	1,80

7- Índice de Resistência vascular Sistêmica (dyna . seg . cm⁻⁵ . m⁻²)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	1586,20	1461,53	1979,71	3929,32	6476,19
Cão 2	3117,64	3003,41	3331,06	6382,97	6714,28
Cão 3	2274,24	2312,92	2440,25	2666,66	4836,36
Cão 4	3346,93	3374,14	3144,65	3482,99	5236,36
Cão 5	2194,83	2302,04	2730,76	3587,87	6248,75
Cão 6	1399,41	1281,33	1482,99	1593,87	2349,14
Cão 7	1854,54	1734,73	2528,61	3478,26	5844,55
Cão 8	1790,09	1893,39	2747,92	3602,48	6577,77

8- Índice de Resistência Vascular Pulmonar (dyna . seg . cm⁻⁵ . m⁻²)

	Basal	Sal	0,01	0,1	1
Cão 1	151,72	128,2	146,04	84,8	253,96
Cão 2	235,29	191,13	163,82	127,65	285,71
Cão 3	214,04	190,47	125,78	136,05	181,81
Cão 4	272,1	217,68	201,25	190,47	181,81
Cão 5	111,33	163,26	115,38	242,42	358,2
Cão 6	151,6	155,98	231,29	337,16	468,08
Cão 7	109,09	84,21	152,58	133,77	248,7
Cão 8	158,41	170,57	221,60	248,44	444,44